

DetECCIÓN DE MUCINAS ÁCIDAS EN METAPLASIA GÁSTRICA DE LA VESÍCULA BILIAR

Carolina Buitrago Salassa,¹ Pablo Javier Lespi,¹

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:11-14

Resumen

Objetivos: En este trabajo realizamos un estudio histológico e histoquímico de los cambios metaplásicos en la vesícula biliar, y discutimos la participación de la metaplasia antral en la secuencia displasia-cáncer. **Materiales y métodos:** Estudiamos 43 piezas de colecistectomía que en el examen histológico mostraron metaplasia antral, metaplasia intestinal y displasia. La presencia de mucinas fue establecida por la técnica de Alcian Blue a pH 3 y a pH 0,5. **Resultados:** Encontramos mucinas ácidas sulfatadas y no sulfatadas en todas las formas de metaplasia de tipo antral. El hallazgo más frecuente fue la marcación intensa y difusa de las mucinas intracitoplasmáticas en las células metaplásicas. Se apreciaron además pequeños depósitos globulares de mucinas en células aisladas del epitelio de superficie. **Conclusión:** La presencia de mucinas ácidas permite asociar a la metaplasia antral con la metaplasia intestinal, en cuanto, al menos, a la producción de mucinas. Pensamos que la metaplasia antral podría ser uno de los primeros eslabones en la secuencia displasia-cáncer de la vesícula biliar.

Detection of acid mucins in gastric metaplasia of the gallbladder

Summary

Background/Aim: In this paper we present a histological and histochemical study about the metaplastic changes in the gallbladder, and discussed the participation of the antral metaplasia in the genesis of gallbladder cancer. **Methods:** We collected 43 pieces of colecis-

tectomy with antral metaplasia, intestinal metaplasia and displasia. Presence of mucins were demonstrated by the alcian blue stain to pH 3 and pH 0,5. **Results:** We found sulphated and not sulphated acid mucins. In all of the forms of antral metaplasia. The not frequent finding was an intense staining of intracitoplasmic mucins in metaplastic cells. We also detected small globular deposits in isolated cells of surface epithelium. **Conclusions:** This finding seems to associate antral metaplasia with intestinal metaplasia, at least in the mucins production. Antral metaplasia could be one of the first steps involved in the sequence displasia-cancer in the gallbladder.

La metaplasia de la mucosa de la vesícula biliar es un hecho bien conocido que suele asociarse a inflamación crónica y a litiasis. Dos variedades de metaplasia pueden ser reconocidas en la vesícula biliar: la metaplasia antral (MA), que remeda en su aspecto arquitectural a las glándulas del antro gástrico y habitualmente no se asocia a malignidad, y la metaplasia intestinal que incluye células caliciformes y admite variables grados de displasia.

En este trabajo realizamos un estudio histológico e histoquímico de los cambios metaplásicos en la mucosa vesicular y discutimos la posible vinculación de la MA en la secuencia displasia-cáncer de la vesícula biliar.

Materiales y métodos

Todos los casos evaluados de metaplasia antral (incluidos aquellos con metaplasia intestinal y displasia) corresponden a piezas de colecistectomía seleccionadas del departamento de Patología del Hospital "Dr José Penna" de Bahía Blanca, en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2005. Se obtuvieron de cada una entre 3 y 5 bloques (proximal/medio/distal). El material fue fijado en solución de formol al 10% (24hs) y embebido en

¹ Servicio de Patología - Hospital Interzonal "Dr J Penna", Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia: Buitrago Salassa CA
Servicio de Patología, Hospital Interzonal "Dr J Penna".
Lainez 2401 (8000). Bahía Blanca, Argentina.
Teléfono: 54-0291-459 3600 INT 293
E-mail: caroabuitrago@hotmail.com

parafina. Se realizaron cortes seriados de 5 micras que fueron teñidos con hematoxilina y eosina y examinados con microscopía óptica.

Para detectar la presencia de mucinas ácidas se utilizó el protocolo histoquímico tradicional con solución fresca de Alcian Blue a pH 3 y 0.5 durante 30 minutos. Secciones de colon normal e ileon sirvieron como testigos.

La MA fue definida como la presencia de glándulas revestidas por células de citoplasma claro y núcleo basal, con una apariencia morfológica idéntica al de las células del antro pilórico. Glándulas similares, pero tapizadas por células planas con escaso citoplasma claro ubicadas a nivel del cuello vesicular fueron descartadas para el estudio. La metaplasia intestinal fue identificada a partir de la presencia de células caliciformes, enterocitos y en ciertos casos células de Paneth. La displasia se caracterizó por el hallazgo de pseudoestratificación e hiper cromatismo nuclear, pérdida de la secreción de moco e incremento en el número de mitosis. Se la dividió en leve, moderada y severa.

Resultados

De las 42 piezas de colecistectomía evaluadas, 30 correspondieron a mujeres y 12 a hombres. El rango etario estuvo comprendido entre 21 y 74 años (media 47 años). En el examen microscópico la MA mostró glándulas agrupadas revestidas por células con amplio citoplasma claro y núcleo basal. En 28 casos estas glándulas se encontraron confinadas a la

lámina propia y dispuestas en nidos. (figura 1)

En 8 casos se extendían a la capa muscular y en 6 se ubicaron en la interfase entre el epitelio de superficie y las glándulas de la lámina propia. Solo en ocho casos se halló metaplasia intestinal que incluía células caliciformes y células de Paneth (figura 2 y 3). La displasia fue severa solo en 1 caso. (figura 4)

Con la técnica de Alcian Blue a pH 3 y a pH 0,5

Figura 2. Metaplasia intestinal en el epitelio de superficie.

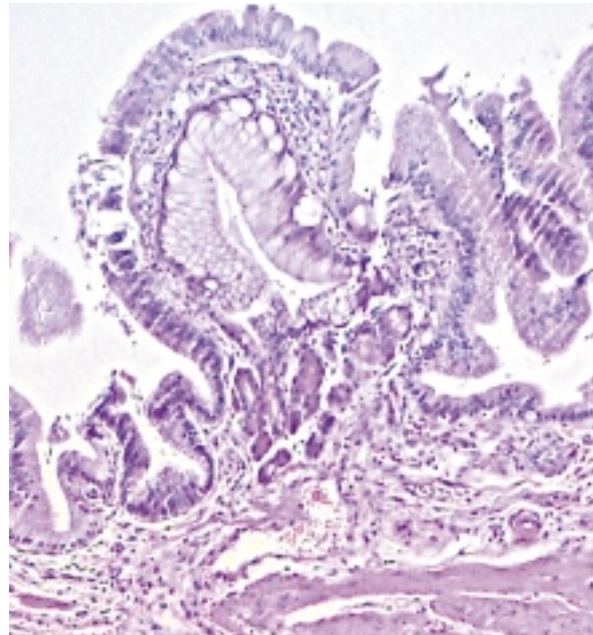


Figura 3. Metaplasia intestinal con células de Paneth.

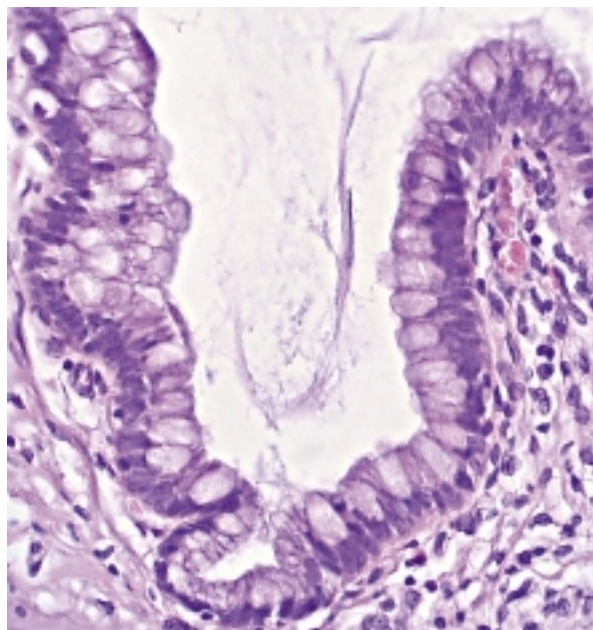


Figura 1. Glándulas con metaplasia antral.

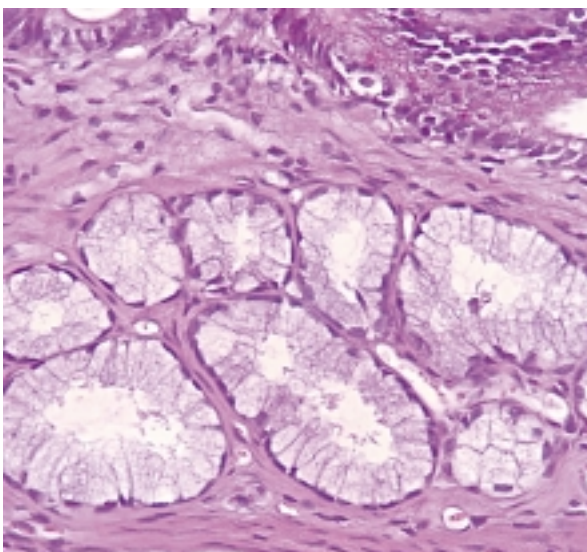
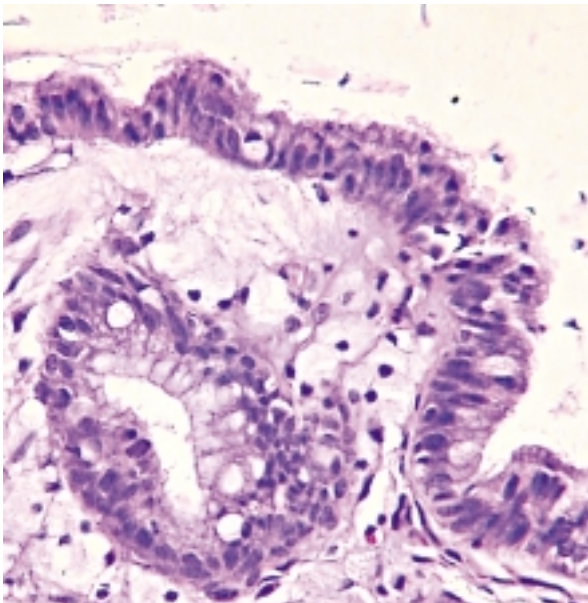


Figura 4. *Displasia severa en área de metaplasia intestinal.*



se evidenciaron distintos patrones de tinción en las glándulas con metaplasia de tipo antral. A pH 3 se observaron depósitos focales, difusos e incluso apicales de mucina. Con Alcian Blue a pH 0,5 los patrones encontrados también fueron la presencia de pequeños glóbulos intracitoplasmáticos de mucina en forma difusa, focal o en la región apical de las células metaplásicas.

Con ambas técnicas, el hallazgo más frecuente fue la marcación intensa y difusa de las mucinas intracitoplasmáticas en las células metaplásicas (figura 5). Se apreciaron además pequeños depósitos globulares de mucinas en células aisladas del epitelio de super-

Figura 5. *Glóbulos de mucina intracitoplasmática en glándulas con MA (Alcian Blue pH 0,5).*

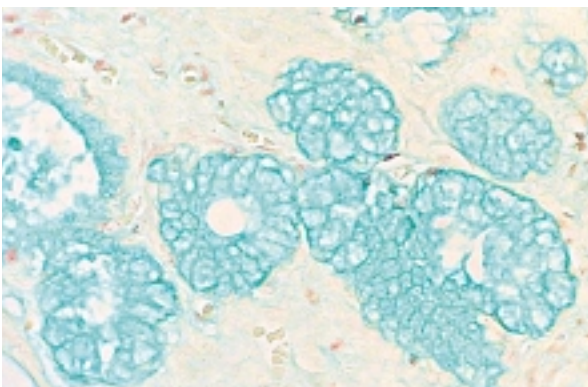
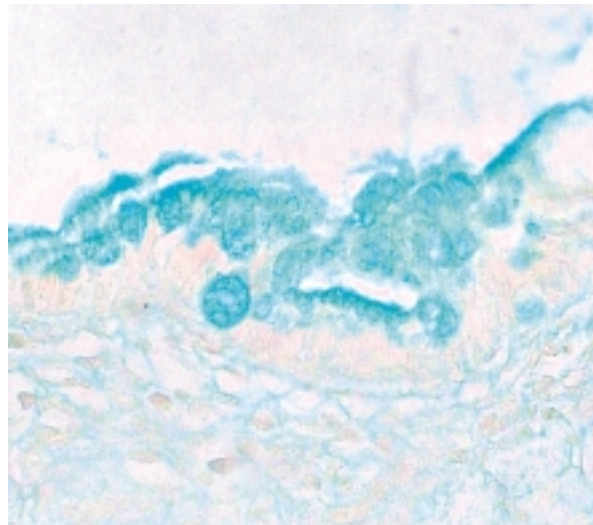


Figura 6. *Mucinas citoplasmáticas en áreas de metaplasia intestinal (Alcian Blue pH 0,5).*



ficie. Las células caliciformes mostraron una intensa marcación con la coloración de Alcian Blue a pH 3 como a pH 0,5. (figura 6)

Discusión

La MA se presenta en el 66 al 84% de las piezas de colecistectomía.¹ Se caracteriza por la presencia de glándulas revestidas por células columnares de citoplasma pálido, idénticas a las del antro pilórico, dispuestas en nidos dentro de la lámina, que incluso pueden aparecer entre los haces de músculo liso del órgano y contactar con la serosa.²⁻⁴ Desde el punto de vista histoquímico las células de la MA contienen mucinas ácidas no sulfatadas y mucinas neutras.⁵⁻⁸ Según Tatematsu M y col, a todas las células de la metaplasia de tipo antral contienen mucinas de clase III (sulfomucinas).⁹

Laitio M y col,¹² fueron los primeros en interpretar los cambios metaplásicos del epitelio de la vesícula biliar como precursores de tumores vesiculares.¹⁰⁻¹² En la misma línea Mukhopadhyay y col,⁴ encontraron una asociación significativa entre la MA y la metaplasia intestinal, y sugirieron que la MA es un eslabón en el desarrollo del carcinoma vesicular. Ambos tipos de metaplasia serían, para estos autores, precursoras de displasia.^{4,10-13}

Por otra parte, la metaplasia intestinal de la mucosa vesicular es un complejo proceso adaptativo asociado a colecistitis crónica y colelitiasis.^{4,3,7} Se presenta en el 12 a 52% de las piezas de colecistecto-

mía.¹ El hallazgo histológico característico es la presencia de células absortivas, células caliciformes, células endócrinas y, en aislados casos, células de Paneth.^{2,7,14} La metaplasia intestinal posee características morfológicas que permiten clasificarla como: completa (o de tipo I) cuando presenta enterocitos y células de Paneth, e incompleta (o de tipo II) cuando incluye células caliciformes y células columnares.¹⁴ Otra clasificación las separa de acuerdo al tipo de mucina elaborada por dichas células. En la metaplasia intestinal completa se produce sialomucina, mientras que en la metaplasia intestinal incompleta las células contienen sialomucinas y sulfomucinas.¹⁴ Esta última forma de metaplasia intestinal es la que se asocia a displasia epitelial.^{11,12,14} Algunos autores proponen que el proceso de desarrollo de la metaplasia intestinal en la vesícula biliar es análogo al que ocurre en el estómago.⁴ Por lo tanto, es razonable considerar la posibilidad de que la metaplasia intestinal en la vesícula biliar también pre-disponga al carcinoma vesicular.^{4,12,13}

La displasia del epitelio de la vesícula biliar se presenta en el 1 al 34% de las piezas de colecistectomía.¹ En el examen histológico se caracterizan por la presencia de pseudoestratificación del epitelio, incremento de las mitosis e hiper cromatismo nuclear.¹² En cuanto a la producción de mucinas, el epitelio displásico produce sialomucinas, sulfomucinas y mucinas neutras. Distintos autores proponen que la displasia se originaría de las áreas con metaplasia intestinal o MA.^{7,12-15}

En nuestro estudio encontramos mucinas ácidas sulfatadas y no sulfatadas en todas las formas de metaplasia que al examen histológico correspondieron arquitecturalmente al tipo antral. Este hallazgo podría indicar la existencia de una fuerte relación entre MA y metaplasia intestinal, en cuanto, al menos, a la producción de mucinas. Es decir, nuestros resultados sugieren que la MA está íntimamente vinculada a la metaplasia intestinal y que, probablemente, la MA sea una variante de esta última forma de metaplasia. Mukhopadhyay y col,⁴ en su trabajo sobre precursores de displasia en la vesícula biliar, encontraron una secuencia etaria entre la MA, la metaplasia intestinal y el desarrollo de displasia. A diferencia de nuestro trabajo, no hallaron asociación entre ambos tipos de metaplasia en cuanto a las mucinas producidas por sus células.

En resumen, la MA produce mucinas ácidas sulfatadas y no sulfatadas, y este hallazgo parece vincularla muy fuertemente a la metaplasia intestinal más

que a las glándulas del antro gástrico. En referencia a esto último, la MA podría ser uno de los primeros eslabones en la secuencia displasia-cáncer de la vesícula biliar.

Referencias

1. Scott HS. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. Sternberg S. Sternberg's diagnostic surgical pathology. New York:Raven Press,1989;1212-1213.
2. Alvares-Saavedra, J; Henson, DE. Pyloric gland metaplasia with perineural invasion of the gallbladder. A lesion that can be confused with adenocarcinoma. *Cancer*1999;86: 2625-2631.
3. Odze, RD; Godblum, JR; Crawford, JM. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas 2004;28:621-622.
4. Mukhopadhyay, S; Landas, SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: a review of 400 routinely resected specimens. *Arch Path Lab Med* 2004;129:386-390.
5. Laitio, M. Morphology and histochemistry of non-tumorous gallbladder epithelium. A series of 103 cases. *Pathol Res Pract* 1980;167:335-345.
6. Laitio, M; Terho, T. Polysaccharides of metaplastic mucosa and carcinoma of the gallbladder. *Lab Invest* 1975;32: 183-189.
7. Rosai, J. Ackerman S Surgical Pathology 2004;1:1041-1048.
8. Frierson, HF. The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, vaterian system, and minor papilla. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:146-162.
9. Tatematsu, M; Furihata, C; Miki, K; Ichinose, M; and col. Complete and incomplete pyloric gland metaplasia of human gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:39-46.
10. Laitio, M. Early carcinoma of the gallbladder. *Beitr Pathol* 1976;158:159-172.
11. Laitio, M; Hakkinen, I. Intestinal- type carcinoma of gallbladder. A histochemical and immunologic study. *Cancer* 1975;36:1668-1674.
12. Laitio, M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract* 1983;178:51-56.
13. Kushima, R; Lohe, B; Borchard, F. Differentiation towards gastric foveolar, mucopeptic and intestinal goblet cells in gallbladder adenocarcinoma. *Histopathology* 1996;29: 443-448.
14. Torres Perez, IJ. Estudio comparativo entre el diagnóstico morfológico del tipo de metaplasia intestinal con la confirmación histoquímica por el método de Gomori-Alcian Blue. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/Tesis/Salud/Torres_P_I/indice_Torres.htm.